

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
31 octobre 2002 (31.10.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 02/085336 A1

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> : A61K 9/46

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR02/01321

(22) Date de dépôt international : 17 avril 2002 (17.04.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :

01/05389 20 avril 2001 (20.04.2001) FR

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : ETHY-  
PHARM [FR/FR]; 21, rue Saint Matthieu, F-78550  
Houdan (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : DELMAS,  
Pascal [FR/CA]; 97 rue McCulloch, Outremont, Quebec  
H2V 3L8 (CA). ZUCCARELLI, Jean-Marc [FR/FR];  
126 chemin de la Parouquine, F-06600 Antibes (FR).  
MALLARD, Claire [FR/FR]; Rue des Petits Ponts,  
F-06250 Mougins le Haut (FR). MCGINITY, James, W.  
[US/US]; 4209 Dunning Lane, Austin, TX 78746 (US).

(74) Mandataires : TOUATI, Catherine etc.; Cabinet Plasser-  
aud, 84, rue d'Amsterdam, F-75440 Paris Cedex 09 (FR).

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,  
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,  
YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet  
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet  
européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR,  
IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ,  
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,  
TD, TG).

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

— *relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US  
seulement*

Publiée :

— *avec rapport de recherche internationale*  
— *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des  
revendications, sera republiée si des modifications sont  
reçues*

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.*

(54) Title: ORODISPERSIBLE EFFERVESCENT TABLETS

(54) Titre : COMPRIMES EFFERVESCENTS ORODISPERSIBLES

(57) Abstract: The invention relates to an orodispersible effervescent tablet comprising at least one active ingredient, a mixture of excipients comprising at least one disintegrating agent, a diluting soluble agent, a lubricating agent and, optionally, an internal dehydrating agent, a swelling agent, a permeabilizing agent, sweetening agents, flavouring agents and colorants, and effervescent granules based on a mixture which is essentially composed of an acidic agent, a heat-extrudable binding agent and an alkaline agent and, optionally, a dehydrating agent and a lubricant, said granules being prepared by means of heat extrusion in the absence of water and solvents, and said tablet disintegrating in the pharynx when it comes into contact with saliva in at least 60 seconds and preferentially in less than 40 seconds.

(57) Abrégé : La présente invention porte sur un comprimé effervescent orodispersible comprenant: au moins un principe actif, un mélange d'excipients comprenant au moins un agent de désintégration, un agent soluble diluant, un agent lubrifiant et éventuellement un agent déshydratant interne, un agent gonflant, un agent perméabilisant, des édulcorants, des arômes et des colorants, et des granules effervescentes à base d'un mélange constitué essentiellement d'un agent acide, d'un liant extrudable à chaud et d'un agent alcalin et éventuellement d'un agent déshydratant et d'un lubrifiant, lesdits granules étant préparés par extrusion à chaud en l'absence d'eau et de solvants, et ledit comprimé se désagrégeant dans la cavité buccale au contact de la salive en moins de 60 secondes et préférentiellement en moins de 40 secondes.

WO 02/085336 A1

COMPRIMES EFFERVESCENTS ORODISPERSIBLES

La présente invention a pour objet des comprimés effervescents orodispersibles.

5        Au sens de la présente invention, on entend par comprimé orodispersible, un comprimé capable de se désagréger dans la bouche, en l'absence de toute action de mastication, en moins de 60 secondes, de préférence en moins de 40 secondes au contact de la salive en formant  
10        une suspension aisée à avaler.

Certains patients, notamment les personnes âgées et les enfants, connaissent des difficultés de déglutition telles qu'il leur est difficile, et par conséquent, désagréable d'ingérer des comprimés ou des gélules, même  
15        avec une prise associée de liquide. Ces difficultés ont pour conséquence l'absence de prise du médicament prescrit et ainsi une forte incidence sur l'efficacité du traitement (H. Seager, 1998, J. Pharm. Pharmacol. 50, 375-382).

20        Or, il est estimé que 50 % de la population connaît de telles difficultés à avaler des comprimés ou des gélules.

Les laboratoires pharmaceutiques ont donc recherché de nouvelles formes pharmaceutiques plus agréables à  
25        prendre.

Des comprimés multiparticulaires à délitement rapide ont déjà été décrits par la Société demanderesse dans les brevets FR 99 02516, FR 97 09233, FR 98 14034, FR 92 08642 et FR 91 09245. Ces comprimés comportent des  
30        substances actives sous forme de microcristaux enrobés ou de microgranules enrobés, l'enrobage pouvant leur conférer des propriétés de masquage de goût,

d'amélioration de la stabilité de gastrorésistance ou de libération modifiée du principe actif.

Cependant, compte tenu de la demande toujours croissante en de tels comprimés orodispersibles, il est  
5 important de pouvoir présenter de nouvelles formes qui puissent être adaptées à tout type de principe actif et qui soient très faciles et très agréables à prendre.

Les recherches de la Société Demanderesse lui ont permis de trouver, que ces caractéristiques pouvaient  
10 être obtenues dès lors que l'on fait comporter des granules effervescents obtenus par extrusion à chaud, à un comprimé orodispersible comprenant au moins un principe actif, et un mélange d'excipients comprenant au moins un agent de désintégration, un agent soluble et un  
15 agent lubrifiant et éventuellement un agent gonflant, un agent perméabilisant, des édulcorants et des arômes.

Les travaux de la Société Demanderesse, décrits dans le brevet US 6.071.539, ont en effet montré que les granules effervescents d'une part facilitent la  
20 désagrégation du comprimé et d'autre part lui confèrent des qualités organoleptiques intéressantes, notamment du point de vue du masquage de goût du principe actif, lorsque cela est nécessaire, et de l'obtention de sensations de chatouillements de la cavité buccale,  
25 particulièrement appréciées des jeunes enfants.

L'invention a donc pour objet des comprimés effervescents orodispersibles comprenant:

- au moins un principe actif,
- un mélange d'excipients comprenant au moins un agent  
30 de désintégration, un agent soluble diluant, un agent lubrifiant et éventuellement un agent déshydratant interne, un agent gonflant, un agent perméabilisant, des édulcorants et des arômes et des colorants,

- et des granules effervescents à base d'un mélange constitué essentiellement d'un agent acide, d'un agent alcalin et d'un liant extrudable à chaud, et éventuellement d'un agent lubrifiant et d'un agent  
5 déshydratant interne,

lesdits granules effervescents étant préparés par extrusion à chaud en l'absence d'eau et de solvants, et lesdits comprimés se désagrégeant dans la cavité buccale au contact de la salive en moins de 60 secondes  
10 et de préférence en moins de 40 secondes.

Dans les comprimés conformes à l'invention, le principe actif est présent ou bien dans les granules effervescents ou bien en dehors des granules effervescents, en mélange avec les divers excipients du  
15 comprimé.

Selon un premier mode de réalisation suivant lequel le principe actif est présent dans les granules effervescents, le comprimé conforme à l'invention comprend:

- 20 - un mélange d'excipients comprenant au moins un agent de désintégration, un agent soluble diluant, un agent lubrifiant et éventuellement un agent déshydratant interne, un agent gonflant, un agent perméabilisant, des édulcorants, des arômes et des colorants,
- 25 - et des granules effervescents à base d'au moins un principe actif et d'un mélange constitué d'un agent acide, d'un agent alcalin et d'un liant extrudable à chaud et éventuellement d'un agent lubrifiant et d'un agent déshydratant interne,
- 30 lesdits granules étant préparés par extrusion à chaud en l'absence d'eau et de solvants.

Selon un second mode de réalisation selon lequel le principe actif n'est pas présent dans les granules effervescents, le comprimé conforme à l'invention comprend:

- 5 - un mélange d'excipients comprenant au moins un agent de désintégration, un agent soluble diluant, un agent lubrifiant et éventuellement un agent déshydratant interne, un agent gonflant, un agent perméabilisant , des édulcorants et des arômes,
- 10 - des granules effervescents à base d'un mélange constitué d'un agent acide, d'un agent alcalin et d'un liant extrudable à chaud et éventuellement d'un d'un lubrifiant et d'un agent déshydratant interne,
  - et au moins un principe actif,
- 15 lesdits granules étant préparés par extrusion à chaud en l'absence d'eau et de solvants selon le procédé décrit dans le brevet US 6.071.539.

Selon un autre mode de réalisation avantageux, le principe actif, incorporé ou non dans les granules  
20 effervescents, comporte un enrobage de masquage de goût.

Selon un autre mode de réalisation avantageux, lorsque le principe actif n'est pas incorporé dans le granule effervescent, il comporte un enrobage.

Ce mode de réalisation est particulièrement adapté  
25 dans les cas où le principe actif mis en œuvre présente un goût très désagréable.

L'enrobage qui est alors mis en œuvre est un enrobage classique de masquage de goût qui peut consister en un polymère ou en un mélange de polymères. Cet  
30 enrobage peut en outre présenter des propriétés de stabilisation, de gastrorésistance et de libération modifiée du principe actif.

Les principes actifs mis en œuvre dans les comprimés conformes à l'invention sont des composés thérapeutiques, des vitamines, des sels minéraux ou des suppléments nutritionnels. Les domaines d'applications de la présente invention peuvent donc être la pharmacie humaine et vétérinaire, et le domaine nutraceutique.

Ainsi, on peut utiliser les composés thérapeutiques suivants: les agents antibactériens de synthèse de type acide pyridone-carboxylique peu hydro soluble tel que la benzofloxacin, l'acide nalidixique, l'enoxacin, l'ofloxacin, l'amifloxacin, la fluméquine, la tosfluxacin, l'acide piromidique, l'acide pipémidique, la miloxacin, l'acide oxolinique, la cinoxacin, la norfluxacin, la ciprofluxacin, la perfloxacin, la loméfloxacin, l'enrofluxacin, la danofloxacin, la binfluxacin, la sarafloxacin, l'ibafloxacin, la difloxacin et leurs sels. D'autres composés thérapeutiques qui peuvent être formulés conformément à l'invention comprennent la pénicilline, la tétracycline, l'érythromycine, les céphalosporines et autres antibiotiques.

D'autres principes actifs pouvant être formulés sous forme de comprimés conformes à l'invention comprennent les substances antibactériennes, les antihistamines et les décongestionants, les anti-inflammatoires, les antiparasites, les antiviraux, les agents anxiolytiques, les dérivés de morphine, les antagonistes de la sérotonine, les isomères lévogyres de la thyroxine, les agents abaissant le taux de cholestérol, les agents bloquant alpha adrénergiques, les anesthésiques locaux, les antifongiques, les amibicides, ou les agents trichomonocides, les

analgésiques, les antiarthritiques, les agents  
antiasthmiques, les anticoagulants, les  
anticonvulsifs, les antidépresseurs, les  
antidiabétiques, les antinéoplastes, les  
5 antipsychotiques, les antihypertenseurs, les dérivés de  
phénanthrène, les agents antidiarrhéiques, les  
diurétiques, et les relaxants musculaires.

Comme substances antibactériennes on peut citer  
les antibiotiques de type bêta-lactam, les  
10 tétracyclines, le chloramphénicol, la néomycine, la  
gramicidine, la bacitracine, les sulfonamides, les  
antibiotiques de type aminoglycoside, la tobramycine,  
la nitrofurazone, l'acide nalidixique et leurs  
analogues et la combinaison antimicrobienne  
15 fludalanine/pentizidone. Comme dérivé de phénanthrène,  
on peut citer le sulfate de morphine. Comme agent  
antidiarrhéique, on peut citer le chlorhydrate de  
lopéramide. Comme agent anxiolytique on peut citer la  
buspirone. Comme agent diurétique, on peut citer  
20 l'hydrochlorthiazide. Comme dérivé de morphine, on peut  
citer le chlorhydrate d'hydromorphone. Comme  
antihistaminiques et décongestionants, on peut citer la  
périlamine, la chlorphéniramine, la tétrahydrozoline et  
l'antazoline. Comme médicaments anti-inflammatoires, on  
25 peut citer la cortisone, l'hydrocortisone, la  
bêtaméthasone, la dexaméthasone, la fluocortolone, la  
prednisolone, la triamcinolone, l'indométhacine, le  
sulindac et ses sels et le sulfure correspondant.  
Comme composé antiparasite, on peut citer  
30 l'ivermectine. Comme composés antiviraux, on peut citer  
l'acyclovir et l'interféron. Comme médicaments

analgésiques, on peut citer le diflunisal, l'aspirine ou l'acétaminophène. Comme antiarthritiques, on peut citer la phénylbutazone, l'indométhacine, le silindac, ses sels et sulfure correspondant, la dexaméthasone, 5 l'ibuprofène, l'allopurinol, l'oxyphenbutazone ou le probenecide. Comme médicaments contre l'asthme, on peut citer la théophylline, l'éphédrine, le dipropionate de beclométhasone et l'épinéphrine. Comme anticoagulants, on peut citer l'héparine, la bishydroxycoumarine, et la 10 warfarine. Comme anticonvulsifs, on peut citer la diphénylhydantoïne et le diazépam. Comme antidépresseurs, on peut citer l'amitriptyline, le chlórdiazépoxyle la perphénazine, le chlorhydrate de fluoxétine, la protriptyline, l'imipramine et la 15 doxépine. Comme agent abaissant le taux de cholestérol, on peut citer la simvastatine. Comme agent bloquant alpha adrénergique, on peut le tartrate d'ergotamine. Comme antagoniste de la sérotonine, on peut citer le succinate de sumatropine. Comme isomère lévogyre de la 20 thyroxine, on peut citer la lévothyroxine sodique. Comme antidiabétiques, on peut citer, l'insuline, la somatostatine et ses analogues, le tolbutamide, le tolazamide, l'acétchexamide et le chlorpropamide. Comme antinéoplasiques, on peut citer l'adriamycine, le 25 fluorouracil, le méthotrexate et l'asparaginase. Comme antipsychotiques, on peut citer la prochlorpérazine, le carbonate de lithium, le citrate de lithium, la thioridazine, la molindone, la fluphénazine, la trifluopérazine, la perphénazine, l'amitriptyline et la 30 trifluopromazine. Comme antihypertenseurs, on peut citer la spironolactone, la méthyldopa, l'hydralazine,



la clonidine, le chlorothiazide, la désépidine, le timolol, le propranolol, le métoprolol, le chlorhydrate de prazosine et la réserpine. Comme relaxants musculaires, on peut citer le succinylcholine-chlorure, la danbrolène, la cyclobenzaprine, le méthocarbamol et le diazepam.

Les composés pharmaceutiques présents dans les comprimés conformes à l'invention peuvent se présenter sous la forme de leurs sels pharmaceutiquement acceptables ou toute forme polymorphe (racémique, énantiomère,...). Par "sels pharmaceutiquement acceptables", on entend les dérivés des composés décrits dans lesquels le composé pharmaceutiquement actif de base est transformé en son sel basique ou acide, des exemples de sels pharmaceutiquement actifs comprennent notamment les sels d'acides organiques ou minéraux de résidus basiques tels que les amines; les dérivés alcalins ou les sels organiques de résidus acides tels que les acides carboxyliques, et similaires. Les sels pharmaceutiquement acceptables comprennent les sels non toxiques classiques ou les sels d'ammonium quaternaire du composé de base, formés par exemple à partir d'acides inorganiques ou organiques non-toxiques. Par exemple, de tels sels non-toxiques classiques comprennent ceux issus d'acides inorganiques tels que chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, sulfonique, sulfamique, phosphorique, nitrique et similaires; et les sels préparés à partir d'acides organiques tels que les acides aminés, acétique, propionique, succinique, glycolique, stéarique, lactique, malique, tartrique, citrique,

ascorbique, pamoïque, maléique, hydroxymaléique, phénylacétique, glutamique, benzoïque, salicylique, sulfanilique, 2-acétoxybenzoïque, fumarique, toluènesulfonique, méthanesulfonique, éthane  
5 disulfonique, oxalique, isothionique, et similaires.

Les sels pharmaceutiquement acceptables de la présente invention peuvent être synthétisés à partir du composé thérapeutique de base qui contient une fraction  
10 acide ou basique, par des procédés classiques. De façon générale, ces sels peuvent être préparés par réaction des formes acides ou basiques libres avec une quantité prédéterminée de la base ou de l'acide approprié dans l'eau ou dans un solvant organique ou dans un mélange d'eau et de solvant organique.

15 On préfère généralement des milieux non aqueux. On peut trouver des listes de sels appropriés dans *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418.

L'expression "pharmaceutiquement acceptable" est  
20 employée ici pour faire référence aux composés, matières, compositions et/ou formes galéniques qui sont, selon l'appréciation médicale, appropriés pour une utilisation au contact de tissus humains ou animaux sans toxicité, irritation, réponse allergique ou autre  
25 problème ou complication excessifs, par rapport à un rapport bénéfice/risque raisonnable.

Le principe actif mis en œuvre dans les comprimés conformes à l'invention peut également être une vitamine. Tel qu'utilisé ici, le terme vitamine fait  
30 référence à toute substance organique à l'état de trace utile dans l'alimentation. Le terme vitamine inclut,

notamment la thiamine, la riboflavine, l'acide nicotinique, l'acide pentoténique, la pyridoxine, la biotine, l'acide folique, la vitamine B 12, l'acide lipoïque, l'acide ascorbique, la vitamine A, la  
5 vitamine D, la vitamine E et la vitamine K. On inclut également sous le terme vitamine leurs coenzymes. Les coenzymes sont des formes chimiques spécifiques des vitamines. Les coenzymes comprennent les thiamine pyrophosphates (TPP), flavine mononucléotide (FMM),  
10 flavine adénine dinucléotique (FAD), Nicotinamide adénine dinucléotide (AND), Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADP) la coenzyme A (CoA), le pyridoxal phosphate, la biocytine, l'acide tétrahydrofolique, la coenzyme B 12, la lipoyllysine,  
15 le 11-cis-rétinal, et le 1,25-dihydroxycholecalciférol. Le terme vitamine inclut également la choline, la carnitine, et les alpha, beta, et gamma carotènes.

Tel qu'utilisé ici, le terme "minéral" fait référence aux substances inorganiques, aux métaux, et  
20 similaires nécessaires dans l'alimentation humaine. Ainsi, le terme "minéral" inclut notamment , le calcium, le fer, le zinc, le sélénium, le cuivre, l'iode, le magnésium, le phosphore, le chrome et similaires, et leurs mélanges.

25 Le terme " supplément nutritionnel" tel qu'utilisé ici, signifie une substance qui a un effet nutritionnel appréciable lorsqu'il est administré en petites quantités. Les suppléments nutritionnels comprennent notamment des substances telles que le pollen  
30 d'abeilles, le son, les germes de blé, le varech, l'huile de foie de morue, le ginseng, et les huiles de poissons, les acides aminés, les protéines et leurs

mélanges. Les suppléments nutritionnels peuvent incorporer des vitamines et sels minéraux.

Les quantités de principe actif incorporées dans chaque comprimé peuvent être choisies selon des principes connus en pharmacie. Généralement on incorpore une quantité efficace de principe actif.

L'agent alcalin et l'agent acide sont choisis parmi ceux qui sont pharmaceutiquement acceptables de telle sorte qu'en présence d'eau ils permettent la libération d'un gaz. L'objectif du mélange effervescent est ici multiple :

- libération d'un gaz pharmaceutiquement acceptable facilitant la désagrégation rapide du comprimé au contact de la salive et conférant les propriétés organoleptiques recherchées (masquage de goût, sensation de chatouillement,...)
- Induction d'un micro pH buccal favorisant les propriétés organoleptiques recherchées en influençant par exemple la solubilité du principe actif de façon à diminuer sa perception dans la cavité buccale ou en induisant un goût acidulé agréable.

Le volume de gaz dégagé est compris entre 2 et 60 cm<sup>3</sup> et préférentiellement entre 5 et 40 cm<sup>3</sup>

Au delà de 60 cm<sup>3</sup>, le volume induit est trop important et devient désagréable au niveau de la cavité buccale. Cette caractéristique différencie la présente invention des comprimés effervescents classiques destinés à être dissous dans un verre d'eau, pour lesquels le volume de gaz est en général plus important, 100 à 300 cm<sup>3</sup> dépendant du format et de la composition du comprimé.

L'agent acide est un composé donneur de protons qui peut réagir avec un agent alcalin pour former un gaz qui

provoque l'effervescence du liquide dans lequel ce gaz est libéré.

L'agent acide peut être constitué par tout acide minéral ou organique, sous forme d'acide libre, d'anhydride d'acide ou de sel d'acide.

Selon un mode de réalisation avantageux, l'acide sous forme solide à la température ambiante présente un pH inférieur ou égal à 4,5.

Cet acide est choisi dans le groupe comprenant notamment l'acide tartrique, l'acide citrique, l'acide maléique, l'acide fumarique, l'acide malique, l'acide adipique, l'acide succinique, l'acide lactique, l'acide glycolique, les alpha hydroxy acides, l'acide ascorbique et les acides aminés, ainsi que les sels et dérivés de ces acides.

L'agent alcalin est constitué par un composé capable de générer un gaz par réaction avec un composé donneur de proton. Le gaz formé est le dioxyde de carbone, l'oxygène ou le dioxyde de chlore ou tout autre type de gaz biocompatible.

Selon un mode de réalisation avantageux, l'agent alcalin est choisi dans le groupe comprenant le carbonate, de potassium, de lithium, de sodium, de calcium, d'ammonium ou le carbonate de L-lysine, le carbonate d'arginine, le carbonate de glycine sodique, les carbonates sodiques d'acides aminés, le perborate de sodium anhydre, le perborate effervescent, le monohydrate de perborate sodique, le percarbonate de sodium, le dichloroisocyanurate de sodium, l'hypochlorite de sodium, l'hypochlorite de calcium, et leurs mélanges.

Dans le cadre de la présente invention, on entend par carbonate, indifféremment les carbonates, les sesquicarbonates et les hydrogénocarbonates.

provoque l'effervescence du liquide dans lequel ce gaz est libéré.

L'agent acide peut être constitué par tout acide minéral ou organique, sous forme d'acide libre, d'anhydride d'acide ou de sel d'acide.

Selon un mode de réalisation avantageux, l'acide sous forme solide à la température ambiante présente un pH inférieur ou égal à 4,5.

Cet acide est choisi dans le groupe comprenant notamment l'acide tartrique, l'acide citrique, l'acide maléique, l'acide fumarique, l'acide malique, l'acide adipique, l'acide succinique, l'acide lactique, l'acide glycolique, les alpha hydroxy acides, l'acide ascorbique et les acides aminés, ainsi que les sels et dérivés de ces acides.

L'agent alcalin est constitué par un composé capable de générer un gaz par réaction avec un composé donneur de proton. Le gaz formé est le dioxyde de carbone, l'oxygène ou le dioxyde de chlore ou tout autre type de gaz biocompatible.

Selon un mode de réalisation avantageux, l'agent alcalin est choisi dans le groupe comprenant le carbonate, de potassium, de lithium, de sodium, de calcium, d'ammonium ou le carbonate de L-lysine, le carbonate d'arginine, le carbonate de glycine sodique, les carbonates sodiques d'acides aminés, le perborate de sodium anhydre, le perborate effervescent, le monohydrate de perborate sodique, le percarbonate de sodium, le dichloroisocyanurate de sodium, l'hypochlorite de sodium, l'hypochlorite de calcium, et leurs mélanges.

Dans le cadre de la présente invention, on entend par carbonate, indifféremment les carbonates, les sesquicarbonates et les hydrogénocarbonates.

Les quantités respectives d'agent acide et d'agent alcalin sont adaptées pour que la réaction entre l'agent alcalin et les protons libérés par l'acide permette la génération d'une quantité suffisante de gaz de façon à  
5 obtenir une effervescence satisfaisante.

Selon un mode de réalisation avantageux et notamment lorsque le principe actif a un goût désagréable, on met en œuvre un excès d'agent alcalin ou d'agent acide de façon à maintenir autour du principe actif un  
10 environnement de pH déterminé, environnement dans lequel le goût du principe actif est atténué.

Selon un mode de réalisation avantageux, l'agent acide et l'agent alcalin sont mis en œuvre dans les granules effervescents sous forme pulvérulente ou  
15 granulaire.

Ce mélange effervescent peut selon un mode de réalisation avantageux, être complété par un agent déshydratant interne dont le rôle est de stabiliser le produit, notamment vis à vis de la teneur en eau contenue  
20 dans le comprimé afin d'éviter un démarrage de réaction d'effervescence au cours de la conservation du produit. Les agents déshydratants internes classiquement utilisés sont le carbonate monosodique, le dicitrate trimagnésien anhydre, ou tout autre, sel pharmaceutiquement  
25 compatible, avide d'eau.

Cet agent déshydratant peut être introduit directement dans le granulé effervescent, ou bien il peut être ajouté en phase externe aux autres excipients du comprimé par mélange de poudre, ou bien, il peut être  
30 ajouté fois de façon partagée à la fois au granule effervescent et au mélange d'excipients du comprimé.

Le liant extrudable à chaud est un liant qui est suffisamment rigide à la température et à la pression

ambiantes mais qui peut être déformé ou qui peut former une matière semi-liquide sous pression ou à température élevées.

Selon un mode de réalisation particulier, ce liant  
5 présente une température de fusion ou de ramollissement inférieure à 150°C.

Néanmoins, il est possible d'utiliser des liants présentant une température de fusion ou de ramollissement supérieure à 150°C dans la mesure où ils sont utilisés en  
10 présence d'un agent plastifiant. Les plastifiants utilisables dans la présente invention peuvent être choisis dans le groupe comprenant notamment les polymères de bas poids moléculaire, les oligomères, les copolymères, les huiles, les petites molécules  
15 organiques, les polyols de bas poids moléculaire ayant des groupes hydroxyls aliphatiques, les plastifiants de type ester, les éthers de glycol, le poly(propylène glycol), les polymères multiséquencés, les polymères monoséquencés, le poly(éthylène glycol) de bas poids  
20 moléculaire, les plastifiants de type citrate ester, la triacétine, le propylène glycol et la glycérine.

Ces plastifiants peuvent également être l'éthylène glycol, le 1,2-butylène glycol, le 2,3-butylène glycol, le styrène glycol, le diéthylène glycol, le thriéthylène  
25 glycol, le tétraéthylène glycol et d'autres composés de type poly(éthylène glycol), le monopropylène glycol monoisopropyl éther, le propylène glycol monoéthyl éther, le sorbitol lactate, le butyl lactate, l'éthylglycolate, le dibutylsébacate, l'acétyltributylcitrate, le triéthyl  
30 citrate, l'acétyl triéthyl citrate, le tributyl citrate et l'allyl glycolate, et leurs mélanges.

Il est également possible d'introduire, lorsque cela est nécessaire, un agent antioxydant pharmaceutique



compatible choisi dans les groupes des antioxygènes, agents réducteurs ou agent synergiques des antioxygènes. Il s'agit notamment pour le premier groupe des dérivés de tocophérol, dans le cas des agents réducteurs, de l'acide  
5 ascorbique, et dans le troisième groupe des acides citrique, tartrique et de la lécithine.

Le liant extrudable peut être choisi dans le groupe comprenant notamment la gomme tragacanth, la gélatine, l'amidon, les dérivés cellulosiques tels que la  
10 carboxyméthylcellulose sodique, la méthyl cellulose, les dérivés de povidone, les dérivés de l'acide méthacrylique, les acides alginiques et leurs sels, les polyéthylène glycols, la gomme guar, les polysaccharides, le sucrostéarate, les poloxamers (PLURONIC F68, PLURONIC  
15 F127), le collagène, l'albumine, la gélatine, et leurs mélanges.

D'autres liants sont choisis dans le groupe comprennent notamment le propylène glycol, le copolymère polyoxyéthylène-polypropylène, le polyéthylène ester, le  
20 polyéthylène sorbitan ester, l'oxyde de polyéthylène et similaires.

Selon un mode de réalisation particulièrement avantageux, le liant est un polyéthylène glycol, ayant de préférence une masse moléculaire de 1000 à 8000 Da.

25 Le liant peut être utilisé sous n'importe quelle forme, notamment sous forme de poudre, de granules, de copeaux, ou à l'état fondu.

Selon un mode de réalisation avantageux, la quantité de liant utilisé dans les granules effervescents est  
30 inférieure à 60%, de préférence comprise entre 3 et 8% en poids par rapport au poids des granules effervescents.

Dans le cas où le principe actif est incorporé dans les granules effervescents, et dans la mesure où le

principe actif est sous forme acide, le principe actif peut lui-même faire office de donneur de protons pour générer l'effervescence en présence de l'agent alcalin.

Le principe actif est sous forme de microparticules, 5 de microgranules ou sous forme de particules constituées d'un noyau neutre sur lequel sont déposés les cristaux de principe actif.

Dans le cas où le principe actif est enrobé, le polymère d'enrobage est choisi de façon avantageuse dans 10 le groupe comprenant les polymères cellulosiques, les polymères acryliques, les polymères vinyliques, les cires et dérivés et leurs mélanges.

Parmi les polymères cellulosiques, on choisira avantageusement l'éthycellulose, l'hydroxypropylcellulose 15 (HPC) et l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC), seule ou en mélange, l'acétophthalate de cellulose.

Parmi les polymères acryliques, on choisira avantageusement le copolymère amonio-métacrylate (Eudragit® RL et RS), le polyacrylate (Eudragit® NE) et 20 le polymétacrylate (notamment connu sous l'appellation Eudragit® E), Eudragit® étant une marque déposée par RÖHM & HAAS.

Le polymère d'enrobage est présent dans des proportions pouvant aller jusqu'à 50 % en poids, de 25 préférence de 10 % à 35 % en poids par rapport au poids des particules enrobées de principe actif.

Selon un autre mode de réalisation avantageux, l'enrobage de masquage de goût est un enrobage entérique.

Les comprimés conformes à l'invention comportent un 30 mélange d'excipients comprenant:

- un agent de désintégration,
- un agent soluble diluant à propriétés liantes,

- un lubrifiant, et
- éventuellement un agent déshydratant interne, un agent gonflant, un agent perméabilisant, des édulcorants, des arômes et des colorants.

5           Selon un mode de réalisation avantageux, le ratio excipient / principe actif enrobé ou non est de 0,4 à 6 , de préférence de 1 à 4.

          L'agent de désintégration est choisi dans le groupe comprenant notamment la carboxyméthylcellulose sodique  
10   réticulée désignée dans le métier par le terme croscarmellose, la crospovidone, les amidons et dérivés, tels que les amidons modifiés prégélatinisés et le carboxyméthylamidon, les dérivés d'hydroxypropylcellulose faiblement substitués, et leurs mélanges.

15           L'agent soluble diluant à propriétés liantes est de préférence constitué par un polyol ayant moins de 13 atomes de carbone et se présentant soit sous la forme du produit directement compressible dont le diamètre moyen des particules est de 100 à 500  $\mu\text{m}$ , soit sous la forme  
20   d'une poudre dont le diamètre moyen des particules est inférieur à 100  $\mu\text{m}$ , ce polyol étant de préférence choisi dans le groupe comprenant le mannitol, le lactitol, l'erythritol et dérivés, le xylitol, le sorbitol et le maltitol, étant entendu que le sorbitol ne peut pas être  
25   utilisé seul et que, dans le cas où l'agent soluble diluant à propriétés liantes serait unique, il est utilisé sous la forme du produit directement compressible alors que, dans le cas où il y aurait au moins deux agents solubles diluants à propriétés liantes, l'un est  
30   présent sous la forme directement compressible et l'autre sous la forme poudre, le polyol pouvant être le même, les proportions de polyol directement compressible et de

polyol poudre étant de 99/1 à 20/80, de préférence de 80/20 à 20/80.

Les proportions respectives d'agent de désintégration et d'agent soluble retenues pour la constitution de l'excipient sont, par rapport à la masse du comprimé, de 1 à 15 % , de préférence de 2 à 7% en poids pour le premier et de 30 à 85%, de préférence de 40 à 70% en poids pour le second.

Le lubrifiant est choisi dans le groupe comprenant notamment le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le stéaryl fumarate de sodium, le polyoxyéthylène glycol micronisé (Macrogol 6000 micronisé), la leucine, le talc, le benzoate de sodium et leurs mélanges.

La quantité d'agent lubrifiant est de 0,2 à 20 pour mille (poids de l'agent lubrifiant/poids total du comprimé), de préférence de 5 à 10 pour mille.

L'agent lubrifiant peut être réparti au sein de l'excipient ; selon un mode de réalisation avantageux, la totalité de l'agent lubrifiant peut être répartie à la surface du comprimé (demande de brevet WO 00/51568).

L'agent lubrifiant peut éventuellement être présent dans les granules effervescents.

Comme agent perméabilisant on utilise avantageusement un composé choisi dans le groupe comprenant notamment des silices ayant une grande affinité pour les solvants aqueux, telles que la silice précipitée plus connue sous le nom de marque Syloid®, les maltodextrines, les  $\beta$ -cyclodextrines et leurs mélanges.

L'agent perméabilisant permet la création d'un réseau hydrophile qui facilite la pénétration de la salive et contribue ainsi à une meilleure désagrégation du comprimé.

La proportion d'agent perméabilisant par rapport à la masse du comprimé est de 0% à 10% en poids.

L'édulcorant peut être choisi dans le groupe comprenant notamment l'aspartame, l'acésulfame de potassium, le saccharinate de sodium, la néohespéridine dihydrochalcone, le sucralose, le monoammonium glycyrrhizinate et leurs mélanges.

Les arômes et colorants sont ceux utilisés habituellement en pharmacie pour la préparation de comprimés.

De façon avantageuse, et notamment lorsque le principe actif présente un goût acceptable ou un goût qui est lié à l'environnement de pH, le comprimé comprend:

- 2% à 85%, de préférence de 3% à 40%, de granules effervescents contenant un principe actif non enrobé,
- 1% à 15%, de préférence de 2% à 7%, d'agent de désintégration,
- 0% à 30%, de préférence de 2% à 15%, d'agent déshydratant,
- jusqu'à 1,5%, de préférence de 0,25% à 1%, d'agent lubrifiant,
- 0 à 10%, de préférence de 0,5% à 5%, d'agent perméabilisant,
- 0 à 3,5%, de préférence de 0,5% à 3%, de colorant
- 0 à 3%, de préférence de 0,5% à 2,5%, d'arôme,
- agent soluble diluant qsp 100%,

les pourcentages étant calculés en poids par rapport au poids total du comprimé.

Lorsque le principe actif a un goût très désagréable, il est nécessaire de l'enrober par un enrobage de masquage de goût. Un comprimé qui répond à cette exigence comprend:

- 2% à 90%, de préférence de 3% à 40%, de granules effervescents,
- 15% à 70%, de préférence de 20% à 50%, de principe actif enrobé,
- 5 - 1% à 15%, de préférence de 2% à 7%, d'agent de désintégration,
- 0% à 30%, de préférence de 2% à 15%, d'agent déshydratant,
- jusqu'à 1,5%, de préférence de 0,25% à 1%, d'agent  
10 lubrifiant,
- 0 à 10%, de préférence de 0,5% à 5%, d'agent perméabilisant,
- 0 à 3,5%, de préférence de 0,5% à 3%, de colorant
- 0 à 3%, de préférence de 0,5% à 2,5%, d'arôme,
- 15 - agent soluble diluant qsp 100%,  
les pourcentages étant calculés en poids par rapport au poids total du comprimé.

Selon un second mode de réalisation particulièrement adapté aux principes actifs présentant un goût très  
20 désagréable, le comprimé comprend:

- 15% à 70%, de préférence de 20% à 50%, de granules effervescents contenant un principe actif enrobé,
- 1% à 15%, de préférence de 2% à 7%, d'agent de désintégration,
- 25 - 0% à 30%, de préférence de 2% à 15%, d'agent déshydratant,
- jusqu'à 1,5%, de préférence de 0,25% à 1%, d'agent lubrifiant,
- 0 à 10%, de préférence de 0,5% à 5%, d'agent  
30 perméabilisant,
- 0 à 3,5%, de préférence de 0,5% à 3%, de colorant

- 0 à 3%, de préférence de 0,5% à 2,5%, d'arôme,
  - agent soluble diluant qsp 100%,
- les pourcentages étant calculés en poids par rapport au poids total du comprimé.

5 Les comprimés selon l'invention permettent d'obtenir des temps de délitement dans la bouche, sous l'action de la salive et en l'absence de toute action de mastication, inférieurs à 60 secondes et de préférence inférieurs à 40 secondes. Ce temps de délitement correspond à la durée  
10 qui sépare, d'une part, le moment de la mise en place du comprimé dans la bouche au contact de la salive et, d'autre part, le moment de la déglutition de la suspension résultant de la désagrégation sans mastication du comprimé au contact de la salive.

15 Ces comprimés présentent une dureté et une abrasion suffisantes pour résister aux diverses manipulations nécessaires à leur conditionnement et à leur stockage.

Ils ont des qualités organoleptiques satisfaisantes.

L'invention pourra être encore mieux comprise à  
20 l'aide des exemples qui suivent et qui ne sont pas limitatifs mais relatifs à des modes de réalisation avantageux de l'invention.

25 EXEMPLE 1: Granules effervescents ne contenant pas de principe actif préparés selon un premier mode opératoire:

On prépare 10 types de granules effervescents, identifiés respectivement par les lettres A à J dont les  
30 compositions sont données ci-après

La préparation de ces granules effervescents est réalisée sous atmosphère contrôlée en humidité, avec séchage éventuel avant mise en œuvre des composants trop

humides. Les différents constituants identifiés ci-après, peuvent être préalablement mélangés dans un mélangeur externe ou directement dans l'extrudeuse à chaud.

Dans l'extrudeuse à chaud, le mélange est porté à  
5 une température au plus égale à environ 120°C à une vitesse et pendant un temps suffisants pour faire fondre ou ramollir le liant.

On récupère l'extrudat que l'on coupe ou que l'on broie.

10 Les granules effervescents ainsi préparés sont alors tamisés avec un tamis de 710 microns d'ouverture de mailles, puis stockés dans une atmosphère de faible humidité.

15 Granules A

	Constituants	Quantités (% en poids)
	NaHCO <sub>3</sub>	52
	Acide citrique	14
	Acide tartrique	28
20	PEG 1000	6

Granules B

	Constituants	Quantités (% en poids)
	NaHCO <sub>3</sub>	55
25	Acide citrique	13,5
	Acide tartrique	24
	PEG 4000	7,5



Granules C

	Constituants	Quantités (% en poids)
	Carbonate de glycine sodique	58
	Acide citrique	15
5	Acide tartrique	21
	Pluronic F68	6

Granules D

	Constituants	Quantités (% en poids)
10	NaHCO <sub>3</sub>	54
	Acide citrique	16
	Acide tartrique	24
	PEG 20000	3
	PEG 400	3

15

Granules E

	Constituants	Quantités (% en poids)
	NaHCO <sub>3</sub>	50
	Acide citrique	14
20	Acide tartrique	28
	PEG 8000	8

Granules F

	Constituants	Quantités (% en poids)
25	KHCO <sub>3</sub>	62
	Acide fumarique	5
	Acide citrique	8
	Acide tartrique	18
	PEG 6000	7

30

Granules G

	Constituants	Quantités (% en poids)
	NaHCO <sub>3</sub>	55
	NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	37,5
5	Pluronic F127	7,5

Granules H

	Constituants	Quantités (% en poids)
	NaHCO <sub>3</sub>	54
10	Acide fumarique	3
	Acide maléique	5
	Acide citrique	13
	Acide tartrique	18
	PEG 3350	6
15	Pluronic F68	4

Granules I

	Constituants	Quantités (% en poids)
	NaHCO <sub>3</sub>	56
20	Acide citrique	37
	Cétyl alcool	4
	Stéaryl alcool	5

Granules J

	Constituants	Quantités (% en poids)
25	NaHCO <sub>3</sub>	51
	Acide citrique	34
	Xylitol	15

Exemple 2: Préparation de comprimés comprenant des granules effervescents et un principe actif enrobé

On prépare des granules enrobés de principe actif dont la  
5 composition centésimale est la suivante :

	Celecoxib	85 %
	Silice précipitée	1 %
	Ethylcellulose N7	12 %
10	Hydroxypropylméthylcellulose	2 %

Ces granules enrobés de principe actif sont mis en œuvre dans des comprimés conformes à l'invention qui sont  
15 dosés à 100mg ou 200mg de Celecoxib, et qui présentent la composition centésimale suivante :

	Ingrédients	Composition centésimale
20	granules enrobés de Celecoxib	40 %
	Granulé effervescent A	10 %
25	Mannitol pulvérulent	15 %
	Mannitol granulé	15 %
	Crospovidone	8 %
30	Silice précipitée	3 %
	Aspartam	1,7 %
35	Acesulfam de potassium	0,9 %
	Arômes menthe	0,35 %
	Stéarate de magnésium	0,05%
40		

Les différents ingrédients ci-dessus sont mélangés et le mélange ainsi obtenu est comprimé à l'aide d'une comprimeuse rotative.

Le diamètre des comprimés est de 10 mm pour le dosage à 5 100mg et de 13 mm pour le dosage à 200mg.

Les comprimés obtenus sont des comprimés de 294mg pour le dosage à 100mg et de 588mg pour le dosage à 200mg.

Ils présentent une dureté comprise entre 15 et 50 Newton.

Le temps de délitement en bouche est inférieur à 60 10 secondes. Ce temps de délitement correspond à la durée qui sépare, d'une part, le moment de la mise en place du comprimé dans la bouche au contact de la salive et, d'autre part, le moment de la déglutition de la suspension résultant de la désagrégation sans mastication 15 du comprimé au contact de la salive.

La sensation en bouche de ces comprimés est apparue satisfaisante.

20 Exemple 3: Préparation de comprimés comprenant des granules effervescents et un principe actif enrobé

On prépare des granules enrobés de principe actif dont la composition centésimale est la suivante:

25

Ondansetron	75 %
Silice précipitée	1 %
Eudragit E100	24 %

30 Ces granules enrobés de principe actif sont mis en œuvre dans des comprimés conformes à l'invention qui sont dosés à 4 ou 8 mg d'Ondansetron et qui présentent la composition centésimale suivante:

Ingrédients	Composition centésimale
Granules enrobés d'Ondansetron	3 %
5 Granule effervescent A	28 %
Mannitol pulvérulent	29 %
Mannitol granulé	29 %
Crospovidone	6 %
Silice précipitée	1 %
10 Aspartam	3,6 %
Arômes menthe	0,35 %
Stéarate de Magnésium	0,05%

Les différents ingrédients ci-dessus sont mélangés et le  
15 mélange ainsi obtenu est comprimé à l'aide d'une  
comprimeuse rotative.

Le diamètre des comprimés est de 8mm pour le dosage à 4mg  
et de 10 mm pour le dosage à 8mg.

Les comprimés obtenus sont des comprimés de 183mg pour le  
20 dosage à 4 mg et de 366mg pour le dosage à 8 mg.

Ils présentent une dureté comprise entre 15 et 30 Newton.  
Le temps de délitement dans la bouche est inférieur à 60  
secondes. Ce temps est mesuré comme dans l'exemple 2.

La sensation en bouche de ces comprimés est apparue  
25 satisfaisante.

Exemple 4: Préparation de comprimés comprenant des  
granules effervescents qui eux mêmes comprennent un  
principe actif non enrobé.

30

On prépare des granules effervescents présentant la  
composition centésimale suivante:

	Loratadine	7 %
	Bicarbonate de sodium	54 %
	Acide citrique, Anhydre	27 %
5	Xylitol	6 %
	Poloxamer	6%

Ces granules effervescents sont préparés comme dans l'exemple 1 excepté que l'on fait comporter au mélange  
10 pulvérulent le principe actif.

Les granules effervescents comportant un principe actif sont mis en œuvre dans les comprimés conformes à l'invention qui sont dosés à 10mg de Loratadine et qui  
15 présentent la composition centésimale suivante:

	Granules effervescents	
	contenant de la Loratadine	45 %
	Mannitol granulé	22 %
20	Mannitol poudre	22 %
	Croscarmellose	5 %
	Silice précipitée	2 %
	Aspartam	3 %
	Arôme orange	0,9%
25	Stéarate de magnésium	0,1%

Le mélange ainsi obtenu est comprimé à l'aide d'une compresseuse rotative.

Le diamètre des comprimés est de 9 mm.

30 Les comprimés obtenus sont des comprimés de 318mg présentant une dureté comprise entre 20 et 50 Newton.

Le temps de délitement dans la bouche est inférieur à 60 secondes. Ce temps est mesuré comme dans l'exemple 2.

La sensation en bouche de ces comprimés est apparue satisfaisante.

Exemple 5: Préparation de comprimés comprenant des granules effervescents qui eux mêmes comprennent un principe actif non enrobé.

On prépare des comprimés conformes à l'invention en utilisant comme granules effervescents les Granules A de l'exemple 1 et comme principe actif du Sildenafil

On prépare trois types de comprimés présentant un dosage de Sildenafil de 25mg, 50mg et 100mg qui présentent chacun la formule centésimale suivante:

15	Ingrédients	Composition centésimale
	Sildenafil	14,7 %
	Granulé effervescent A	23,8 %
20	Mannitol pulvérulent	24 %
	Mannitol granulé	24 %
	Crospovidone	7 %
	Carbonate monosodique	2,4 %
	Silice précipitée	1,8 %
25	Aspartam	1,3 %
	Acesulfam de potassium	0,7 %
	Arômes menthe	0,23 %
	Stéarate de magnésium	0,07%

30

Le mélange ainsi obtenu est comprimé à l'aide d'une compresseuse rotative.

Le diamètre des comprimés est respectivement de 7 mm pour un dosage de 25mg, 10 mm pour un dosage de 50mg et pour un dosage de 100mg.

Les comprimés obtenus sont des comprimés de 170mg pour un dosage de 25mg, 340mg pour un dosage de 50mg et 680mg pour un dosage de 100mg.

Ils présentent une dureté comprise entre 15 et 50 Newton. Le temps de délitement dans la bouche est inférieur à 60 secondes. Ce temps est mesuré comme dans l'exemple 2.

La sensation en bouche de ces comprimés est apparue satisfaisante.

Exemple 6: Préparation de comprimés comprenant des granules effervescents qui eux mêmes comprennent du Methylprednisolone enrobé. (dosage: 5mg)

On prépare des granules effervescents contenant du Methylprednisolone comme principe actif.

Ces granules sont préparés comme dans l'exemple 1, excepté que le methylprednisolone est ajouté au mélange pulvérulent. On obtient ainsi des granules effervescents présentant la composition centésimale suivante:

Granules enrobés de methylprednisolone	9,825 %
Bicarbonate de sodium	45 %
Acide citrique, anhydre	35 %
Cellulose microcristalline	8,175 %
Stéarate de saccharose	2 %



Les granules enrobés de Methylprednisolone mis en œuvre dans les granules effervescents présentent la composition centésimale suivante:

5	Methylprednisolone	80 %
	Silice précipitée	4 %
	Eudragit NE30D	16 %

Les granules effervescents contenant les granules enrobés de methylprednisolone sont mis en œuvre dans des comprimés conformes à l'invention dosés à 5 mg de Methylprednisolone et qui présentent la composition centésimale suivante:

15	Ingrédients	Composition centésimale
	Granules effervescents de Methylprednisolone enrobé	50%
20	Mannitol granulé	20%
	Mannitol poudre	20%
	Croscarmellose	4%
	Silice précipitée	2%
	Aspartam	3%
25	Arôme orange	0,9%
	Stéarate de magnésium	0,1%

Les différents ingrédients ci-dessus sont mélangés et le mélange ainsi obtenu est comprimé à l'aide d'une compresseuse rotative.

Le diamètre des comprimés est de 8 mm.

Les comprimés obtenus sont des comprimés de 200mg et qui présentent une dureté comprise entre 15 et 40 Newton.

Le temps de délitement dans la bouche est inférieur à 60 secondes. Ce temps est mesuré comme dans l'exemple 2.

La sensation en bouche de ces comprimés est apparue  
5 satisfaisante.

Exemple 7: Préparation de comprimés comprenant des granules effervescents qui eux mêmes comprennent du  
10 Methylprednisolone enrobé. (dosage: 20mg)

On prépare des granules effervescents contenant du Methylprednisolone comme principe actif.

Ces granules sont préparés comme dans l'exemple 1,  
15 excepté que le methylprednisolone est ajouté au mélange pulvérulent. On obtient ainsi des granules effervescents présentant la composition centésimale suivante:

20	Constituants	Composition centésimale
	Granules enrobés	
	de Méthylprednisolone	29,475 %
	Bicarbonate de sodium	22,4 %
	Acide citrique, anhydre	38,125 %
25	Cellulose microcristalline	8 %
	Stéarate de saccharose	2 %

Les granules enrobés de Methylprednisolone mis en œuvre dans les granules effervescents présentent la composition  
30 centésimale suivante:

Methylprednisolone	80 %
Silice précipitée	4 %
Eudragit NE30D	16 %

Les granules effervescents contenant les granules enrobés de methylprednisolone sont mis en œuvre dans des comprimés conformes à l'invention dosés à 20 mg de 5 Methylprednisolone et qui présentent la composition centésimale suivante:

	Granules effervescents de	
	Methylprednisolone enrobé	41,67%
10	Mannitol granulé	24,165%
	Mannitol poudre	24,165%
	Croscarmellose	4%
	Silice précipitée	2%
	Aspartam	3%
15	Arôme orange	0,9%
	Stéarate de magnésium	0,1%

Les différents ingrédients ci-dessus sont mélangés et le mélange ainsi obtenu est comprimé à l'aide d'une 20 comprimeuse rotative.

Le diamètre des comprimés est 10 mm.

Les comprimés obtenus sont des comprimés de 300mg et présentent une dureté comprise entre 15 et 40 Newton.

Le temps de délitement dans la bouche est inférieur à 60 25 secondes. Ce temps est mesuré comme dans l'exemple 2.

La sensation en bouche de ces comprimés est apparue satisfaisante.

REVENDICATIONS

1. Comprimé effervescent orodispersible comprenant:

- au moins un principe actif,
- 5 - un mélange d'excipients comprenant au moins un agent de désintégration, un agent soluble diluant, un agent lubrifiant et éventuellement un agent déshydratant interne, un agent gonflant, un agent perméabilisant, des édulcorants, des arômes et des colorants,
- 10 - et des granules effervescents à base d'un mélange constitué essentiellement d'un agent acide, d'un liant extrudable à chaud et d'un agent alcalin et éventuellement d'un agent déshydratant et d'un lubrifiant,
- 15 lesdits granules étant préparés par extrusion à chaud en l'absence d'eau et de solvants,
- et ledit comprimé se désagrégeant dans la cavité buccale au contact de la salive en moins de 60 secondes et préférentiellement en moins de 40 secondes.

20

2. Comprimé effervescent orodispersible comprenant:

- un mélange d'excipients comprenant au moins un agent de désintégration, un agent soluble diluant, un agent lubrifiant et éventuellement un agent déshydratant
- 25 interne, un agent gonflant, un agent perméabilisant, des édulcorants, des arômes et des colorants,
- et des granules effervescents à base d'au moins un principe actif et d'un mélange constitué d'un agent acide, d'un liant extrudable à chaud et d'un agent
- 30 alcalin et éventuellement d'un agent déshydratant et d'un lubrifiant,

REVENDICATIONS

1. Comprimé effervescent orodispersible comprenant:

- au moins un principe actif,
- 5 - un mélange d'excipients comprenant au moins un agent de désintégration, un agent soluble diluant, un agent lubrifiant et éventuellement un agent déshydratant interne, un agent gonflant, un agent perméabilisant, des édulcorants, des arômes et des colorants,
- 10 - et des granules effervescents à base d'un mélange constitué essentiellement d'un agent acide, d'un liant extrudable à chaud et d'un agent alcalin et éventuellement d'un agent déshydratant et d'un lubrifiant,
- 15 lesdits granules étant préparés par extrusion à chaud en l'absence d'eau et de solvants,
- et ledit comprimé se désagrégeant dans la cavité buccale au contact de la salive en moins de 60 secondes et préférentiellement en moins de 40 secondes.

20

2. Comprimé effervescent orodispersible comprenant:

- un mélange d'excipients comprenant au moins un agent de désintégration, un agent soluble diluant, un agent lubrifiant et éventuellement un agent déshydratant interne, un agent gonflant, un agent perméabilisant,
- 25 des édulcorants, des arômes et des colorants,
- et des granules effervescents à base d'au moins un principe actif et d'un mélange constitué d'un agent acide, d'un liant extrudable à chaud et d'un agent alcalin et éventuellement d'un agent déshydratant et
- 30 d'un lubrifiant,

lesdits granules étant préparés par extrusion à chaud en l'absence d'eau et de solvants,  
et ledit comprimé se désagrégeant dans la cavité buccale au contact de la salive en moins de 60 secondes et  
5 préférentiellement en moins de 40 secondes.

3. Comprimé selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé par le fait que le principe actif est enrobé à l'aide d'un enrobage lui conférant des  
10 propriétés de masquage de goût, de stabilisation, de gastro-résistance ou de libération modifiée.

4. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 dans lequel le ratio mélange d'excipients / principe  
15 actif est de 0,4 à 6 , de préférence de 1 à 4.

5. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1, 3 et 4, caractérisé par le fait qu'il comprend :

- 20 - 2% à 90%, de préférence de 3% à 40%, de granules effervescents,
- 15% à 70%, de préférence de 20% à 50%, de principe actif enrobé,
- 1% à 15%, de préférence de 2% à 7%, d'agent de désintégration,
- 25 - 0% à 30%, de préférence de 2% à 15%, d'agent déshydratant,
- jusqu'à 1,5%, de préférence de 0,25% à 1%, d'agent lubrifiant,
- 0% à 10%, de préférence de 0,5% à 5%, d'agent  
30 perméabilisant,
- 0% à 3,5%, de préférence de 0,5% à 3%, de colorant
- 0% à 3%, de préférence de 0,5% à 2,5%, d'arôme,

- agent soluble diluant qsp 100%,  
les pourcentages étant calculés en poids par rapport au  
poids total du comprimé.

5 6. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 2  
à 4, caractérisé par le fait qu'il comprend :

- 2% à 85%, de préférence de 3% à 40%, de granules effervescents contenant un principe actif non enrobé,
- 1% à 15%, de préférence de 2% à 7%, d'agent de  
10 désintégration,
- 0% à 30%, de préférence de 2% à 15%, d'agent déshydratant,
- jusqu'à 1,5%, de préférence de 0,25% à 1%, d'agent lubrifiant,
- 15 - 0% à 10%, de préférence de 0,5% à 5%, d'agent perméabilisant,
- 0% à 3,5%, de préférence de 0,5% à 3%, de colorant
- 0% à 3%, de préférence de 0,5% à 2,5%, d'arôme,
- agent soluble diluant qsp 100%,
- 20 les pourcentages étant calculés en poids par rapport au  
poids total du comprimé.

7. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 2  
à 4, caractérisé par le fait qu'il comprend :

- 25 - 15% à 70%, de préférence de 20% à 50%, de granules effervescents contenant un principe actif enrobé,
- 1% à 15%, de préférence de 2% à 7%, d'agent de désintégration,
- 0% à 30%, de préférence de 2% à 15%, d'agent  
30 déshydratant,

- jusqu'à 1,5%, de préférence de 0,25% à 1%, d'agent lubrifiant,
  - 0 à 10%, de préférence de 0,5% à 5%, d'agent perméabilisant,
  - 5 - 0 à 3,5%, de préférence de 0,5% à 3%, de colorant,
  - 0 à 3%, de préférence de 0,5% à 2,5%, d'arôme,
  - agent soluble diluant qsp 100%,
- les pourcentages étant calculés en poids par rapport au poids total du comprimé.



**Cadre n° VIII.v) DÉCLARATION : DIVULGATIONS NON OPPOSABLES OU EXCEPTIONS AU DÉFAUT DE NOUVEAUTÉ**

*La déclaration doit être conforme au libellé standard suivant prévu à l'instruction 215; voir les notes relatives aux cadres n° VIII, VIII.i) à v) (généralités) et les notes spécifiques au cadre n° VIII.v). Si ce cadre n'est pas utilisé, cette feuille ne doit pas être incluse dans la requête.*

Déclaration relative à des divulgations non opposables ou à des exceptions au défaut de nouveauté (règles 4.17.v) et 51bis.1.a)v)) :

MALLARD Claire  
Rue des Petits Ponts – BAT 13  
06250 MOUGINS LE HAUT  
FRANCE  
Nationalité : Française

Signature :

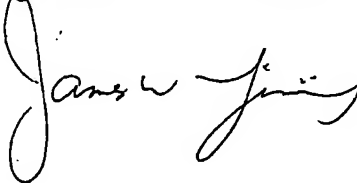
Date : 26/06/02



McGINITY James W.  
4209 Dunning Lane  
78746 AUSTIN - TEXAS  
USA  
Nationalité : Américaine

Signature :

Date :

 August 1, 2002☐ Cette déclaration continue sur la feuille suivante, "Suite du cadre n° VIII.v)".

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 02/01321

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 A61K9/46

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 071 539 A (ROBINSON ET AL.) 6 June 2000 (2000-06-06) cited in the application	1,4
Y	column 2, line 50 - line 56 column 6, line 4 - line 8 column 7, line 49 - column 8, line 67 column 19 - column 20; example 3 column 21; example 7	3,5
P,X	WO 01 80822 A (LABORATOIRES DES PRODUITS ETHIQUES ETHYPHARM S.A.) 1 November 2001 (2001-11-01) the whole document page 3, line 16 - line 24	1,2,4,6
	--- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the International filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 August 2002

Date of mailing of the international search report

23/08/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Benz, K

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 02/01321

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 198 22 036 A (BAYER AG) 18 November 1999 (1999-11-18) page 3, line 36 - line 59 page 6; example 8 ----	1,2,4,6
Y	EP 0 737 473 A (CIMA LABS, INC.) 16 October 1996 (1996-10-16) the whole document -----	3,5

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 02/01321

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6071539	A	06-06-2000	NONE	
WO 0180822	A	01-11-2001	AU 5482601 A WO 0180822 A2	07-11-2001 01-11-2001
DE 19822036	A	18-11-1999	DE 19822036 A1 AU 3929799 A BR 9910454 A EE 200000650 A WO 9959553 A1 EP 1077684 A1 HR 20000781 A1 JP 2002515422 T NO 20005722 A PL 344140 A1 SK 17062000 A3 TR 200003357 T2	18-11-1999 06-12-1999 02-01-2001 15-04-2002 25-11-1999 28-02-2001 30-06-2001 28-05-2002 15-01-2001 08-10-2001 09-04-2001 21-05-2001
EP 737473	A	16-10-1996	EP 0737473 A1 AT 145551 T AU 646232 B2 AU 6601290 A CA 2061917 A1 DE 69029273 D1 DE 69029273 T2 DK 494972 T3 EP 0494972 A1 ES 2097155 T3 JP 5500956 T WO 9104757 A1 US 5223264 A US 5178878 A	16-10-1996 15-12-1996 17-02-1994 28-04-1991 27-08-1993 09-01-1997 12-06-1997 12-05-1997 22-07-1992 01-04-1997 25-02-1993 18-04-1991 29-06-1993 12-01-1993

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 02/01321

<b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b> CIB 7 A61K9/46		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
<b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b> Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) WPI Data, PAJ, EPO-Internal		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 6 071 539 A (ROBINSON ET AL.) 6 juin 2000 (2000-06-06) cité dans la demande	1, 4
Y	colonne 2, ligne 50 - ligne 56 colonne 6, ligne 4 - ligne 8 colonne 7, ligne 49 - colonne 8, ligne 67 colonne 19 - colonne 20; exemple 3 colonne 21; exemple 7	3, 5
P, X	WO 01 80822 A (LABORATOIRES DES PRODUITS ETHIQUES ETHYPHARM S.A.) 1 novembre 2001 (2001-11-01) le document en entier page 3, ligne 16 - ligne 24	1, 2, 4, 6
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier *&* document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
16 août 2002		23/08/2002
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé  Benz, K

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 02/01321

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	DE 198 22 036 A (BAYER AG) 18 novembre 1999 (1999-11-18) page 3, ligne 36 - ligne 59 page 6; exemple 8	1,2,4,6
Y	EP 0 737 473 A (CIMA LABS, INC.) 16 octobre 1996 (1996-10-16) le document en entier	3,5

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR 02/01321

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 6071539	A	06-06-2000	AUCUN	
WO 0180822	A	01-11-2001	AU 5482601 A WO 0180822 A2	07-11-2001 01-11-2001
DE 19822036	A	18-11-1999	DE 19822036 A1 AU 3929799 A BR 9910454 A EE 200000650 A WO 9959553 A1 EP 1077684 A1 HR 20000781 A1 JP 2002515422 T NO 20005722 A PL 344140 A1 SK 17062000 A3 TR 200003357 T2	18-11-1999 06-12-1999 02-01-2001 15-04-2002 25-11-1999 28-02-2001 30-06-2001 28-05-2002 15-01-2001 08-10-2001 09-04-2001 21-05-2001
EP 737473	A	16-10-1996	EP 0737473 A1 AT 145551 T AU 646232 B2 AU 6601290 A CA 2061917 A1 DE 69029273 D1 DE 69029273 T2 DK 494972 T3 EP 0494972 A1 ES 2097155 T3 JP 5500956 T WO 9104757 A1 US 5223264 A US 5178878 A	16-10-1996 15-12-1996 17-02-1994 28-04-1991 27-08-1993 09-01-1997 12-06-1997 12-05-1997 22-07-1992 01-04-1997 25-02-1993 18-04-1991 29-06-1993 12-01-1993